

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ – CEA MAI FRECVENTĂ CAUZĂ A ARITMIILOR VENTRICULARE ȘI A MORTII SUBITE CARDIACE

Veronica ȚURCANU – dr. șt. med., cercetător științific,

Lilia DAVID – dr. hab. șt. med., conferențiar cercetător,

Tatiana CUZOR – dr. șt. med., cercetător științific.

Laboratorul Tulburări de ritm și urgențe cardiace

IMSP Institutul de Cardiologie

tel.: +373 69 254 430; e-mail: veronicaturcanu@yahoo.com

Rezumat

Bolile cardiovasculare sunt o problemă majoră de sănătate publică și determină un mare număr de spitalizări anuale și o rată înaltă a mortalității atât în țările europene, cât și la nivel mondial. Cea mai importantă cauză a mortalității cardiovasculare este cardiopatia ischemică. Aritmiile ventriculare au fost și rămân a fi considerate o complicație cu prognostic nefavorabil a cardiopatiei ischemice și unul din factorii premergători ai MSC. În acest articol au fost elucidate epidemiologia, mecanismele tulburărilor de ritm ventriculare la pacienții cu cardiopatie ischemică, inclusiv cu infarct miocardic și abordarea tacticii de tratament optime.

Cuvinte-cheie: cardiopatia ischemică, aritmii ventriculare, moartea cardiacă subită.

Summary. Ischemic heart disease - the most common cause of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (Literature review)

Cardiovascular diseases are a major public health issue with causes a large number of hospitalizations per year and a high rate of mortality both in European countries and globally. The most important cause of cardiovascular mortality is ischemic heart disease. Ventricular arrhythmias have been and remains considered a complication with poor prognosis of ischemic cardiopathy and one of the precursors of sudden cardiac death. This article outlines the epidemiology, mechanisms of ventricular rhythm disorders in patients with ischemic cardiopathy including myocardial infarction and addressing optimal treatment tactics.

Key words: ischemic heart disease, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death.

Резюме. Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (Обзор литературы)

Сердечно-сосудистые болезни - это главная проблема для здравоохранения в Европейских странах, и на мировом уровне и является причиной частых госпитализаций и высокой смертности. Наиболее частая причина сердечно-сосудистой смертности считается ишемическая болезнь сердца. Желудочковые аритмии являются частым осложнением ИБС, имеют неблагоприятный прогноз, предрасполагая к внезапной смерти.

В этой статье рассматриваются эпидемиология, механизмы желудочковых аритмий у пациентов с ИБС, включая с инфарктом миокарда и также оптимальные тактики лечения.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть.

Introducere

La nivel mondial a fost analizată rata mortalității și cauzele de deces conform datelor prezentate de OMS. S-a determinat că pentru fiecare țară există o anumită maladie, care figurează printre principalele cauze de deces și s-a decis că aceste maladii să fie etichetate pe o hartă. Cartografierea țărilor în funcție de boala care produce cele mai multe decese în rândul populației vine să ne ofere câteva certitudini (fig. 1).

O privire scurtă e suficientă pentru a constata că, ucigașul nr. 1 pe mapamond e reprezentat de bolile cardiovasculare. Pe hartă, locurile unde această problemă de sănătate face cele mai multe victime sunt marcate cu roz și sunt reprezentate în figura 1 [1].

În marea „roz”, care a înghițit întreaga Europă de Est, dar și o bună parte din Europa de Vest, se regăsește

și Moldova, în care BCV la fel sunt considerate cauza primordială de deces a populației (figura 2) [1].

Rezultatele studiului Framingham au demonstrat că mai mult de jumătate din cazurile de deces determinate de cauză cardiovasculară la persoanele cu vârsta cuprinsă între 45-74 de ani sunt subite. Moartea subită cardiacă (MSC) este cauza primordială a mortalității bărbaților cu vârsta cuprinsă între 20-64 ani și constituie 32% din cauzele mortalității totale [2]. Prin urmare, MSC este o afecțiune a sistemului cardiovascular care determină o rată înaltă a mortalității și constituie o problemă actuală stringentă la nivel mondial.

Conform datelor literaturii, cauza nemijlocită a MSC în 80% cazuri o constituie cardiopatia ischemică (CI) [3]. În același timp, aritmiile ventriculare au fost și rămân a fi considerate o complicație cu prognostic

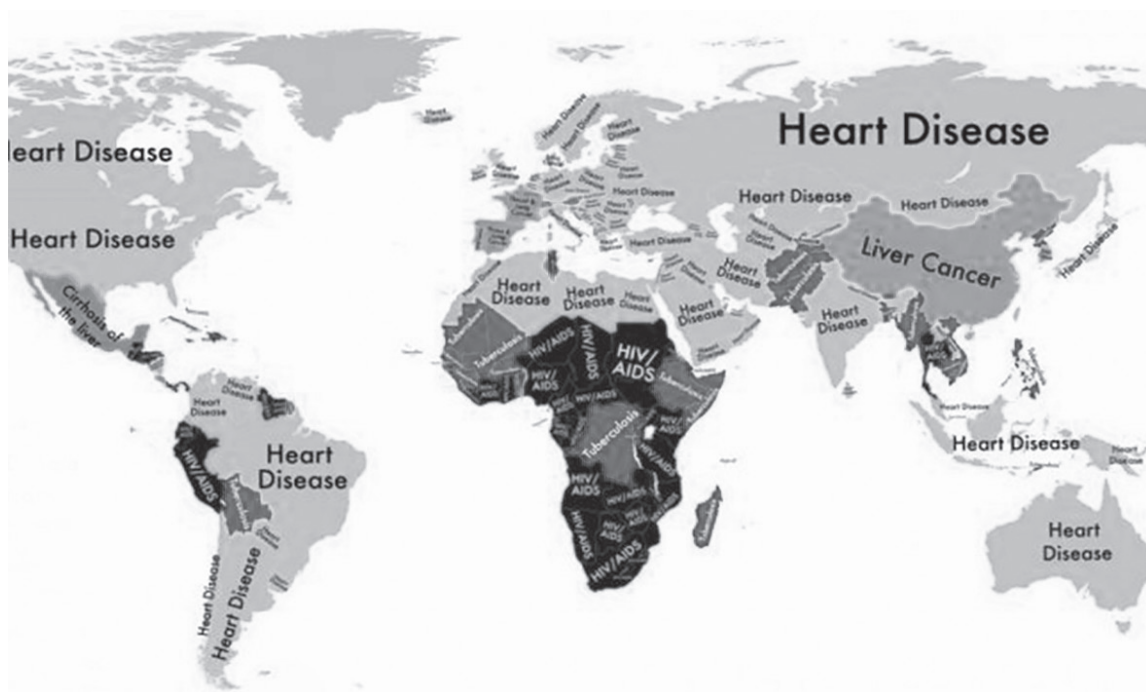


Fig. 1. Harta cauzelor de deces în lume. Cum se moare în funcție de țara de reședință.



Fig. 2. Harta cauzelor de deces în Europa

nefavorabil a cardiopatiei ischemice și unul din factorii premergători ai MSC. Astfel în 85% cazuri cauza MSC o constituie tahicardia ventriculară (TV) și fibrilația ventriculară (FV), celelalte 15% revin bradiaritiilor și asistoliei[4].

Cauzele tulburărilor de ritm ventriculare și ale MSC

Substratul MSC depinde de boala cardiacă de bază și variază de la cardiomiopatii avansate până la lipsa

unor modificări structurale evidente. Majoritatea studiilor sugerează că trei sferturi din pacienții care decedează prin MSC au boala coronariană. Cauzele tahiaritiilor ventriculare sunt: Boala coronară aterosclerotică (80%); Cardiomiopatiile (dilatativă, hipertrofică, displazie aritmogenă de VD); Anomalii electrice cardiace (sindromul de QT lung, sindromul Brugada, TV polimorfă catecolaminergică); boli cardiace „mecanice” (stenoza aortică, prolapsul de valvă mitrală), alte cauze

(miocardite, boli cardiace congenitale, anomalii congenitale ale coronarelor, punțile miocardice, medicamente ce determină alungirea intervalului QT) [5].

În anul 1959, Couch O.A. a presupus că localizarea focarului aritmiilor ventriculare este în regiunea cicatricii postinfarctice și a demonstrat că excizia acesteia ar determina dispariția aritmiei. Infarctul miocardic suportat în antecedente și disfuncția sistolică a ventriculului stâng agravează prognosticul pacienților cu aritmii ventriculare [6]. Astfel infarctul miocardic determină modificări structurale ale miocardului VS, ce condiționează tulburări electrofiziologice, care duc la complicații fatale [7]. S-a menționat că momentul declanșator poate fi determinat de o ischemie acută tranzitorie, creșterea activității simpatică, stresul etc. [3].

Infarctul miocardic și tulburările de ritm ventriculare

Infarctul miocardic reprezintă una dintre problemele cele mai importante ale practicii medicale moderne. Promovarea pe parcursul ultimelor decenii a angioplastiei, trombolizei și a terapiei medicamentoase a modificat semnificativ prognosticul pacienților cu infarct miocardic și a redus incidența tulburărilor de ritm ventriculare și a MSC atât în perioada acută a IM, cât și în perioada post-IM.

În IMA apare o arie de necroză ischemică (necroza de coagulare), determinată de întreruperea bruscă a circulației coronariene într-un teritoriu al miocardului. În IM neperfuzat aceste modificări pot fi observate într-un interval de 30-40 minute de ischemie susținută [8]. Dezvoltarea cicatricii post-IM are loc de la periferie spre centru și formarea ei e completă după 2 luni. Orice încercare de reperfuzie poate altera acest proces. S-a constatat o eterogenitate a țesutului miocardic din zona periinfarct sau zona de frontieră, ea fiind considerată substratul aritmogenezei, inclusiv pentru aritmiile ventriculare [8]. Astfel pe parcursul primului an postinfarct miocardic, 40-75% din totalul morților subite cardiace sunt determinate de aritmii ventriculare maligne. Totodată, pe parcursul primilor 2 ani postinfarct aritmiile ventriculare se dezvoltă aproximativ în 20-23% cazuri [9].

Mecanismele tahicardiei ventriculare în cardiopatia ischemică

Mecanismele care stau la baza inițierii și întreținerii tahicardiei ventriculare în cardiopatia ischemică au fost studiate pe larg timp de câteva decenii. Bazele cunoașterii acestor mecanisme provin din cercetările efectuate în paralel în laboratoare pe modele animale și laboratoare de electrofiziologie inițiate cu mai mult de 20 de ani în urmă. Cardiopatia ischemică cuprinde un spectru larg de scenarii clinice în care toate mecanismele de aritmie (automatism crescut, activitate trig-

ger și reintrare) pot fi prezente. În timp ce tahicardia ventriculară asociată cu cicatrizarea zonei de infarct constituie paradigma clinică a reintrării, activarea focală prin automatism anormal este mecanismul principal implicat în tahicardia ventriculară provenită din zona de graniță ischemică în timpul ischemiei acute. Descărcarea focală prin suprasarcină cu calciu și activitate declanșată în depolarizare întârziată sau post-depolarizare precoce este, de asemenea, un mecanism probabil de inițiere a tahicardiei ventriculare în timpul ischemiei, dar acest lucru nu a fost demonstrat experimental până în prezent [10].

Ischemia acută activează canalele de potasiu sensibile la adenozintrifosfat, determinând o creștere a potasiului extracelular împreună cu acidoza și hipoxia în miocard. Creșterea minoră a potasiului extracelular depolarizează potențialul de repaus a membranei cardiomiocitului, ceea ce poate crește excitabilitatea țesuturilor în fazele inițiale ale ischemiei. Hiperkaliemia ulterioară determină depolarizarea mai majoră de repaus, viteză de conducere și excitabilitate tisulară mai scăzută și scurtează durata potențialului de acțiune, dar nu și perioada refractară efectivă, care este prelungită datorită refractilității postrepolarizare.

Aceste modificări furnizează un substrat pentru un curent de leziune care trece între celulele ischemice și neischemice situate în zona de frontieră, care ar putea să promoveze activitatea focală prin automatism anormal a țesutului normal și să inițieze tahicardia ventriculară, care în mod obișnuit apare din rețeaua subendocardică Purkinje. A fost descris, de asemenea, un mecanism de microreintrare din gradientele de voltaj transmural generate în timpul ischemiei acute. În acest context, tahicardia ventriculară polimorfă și fibrilația ventriculară se dezvoltă atunci când un singur front de undă reentrant se împarte în mai multe circuite, ceea ce este mult mai probabil să se întâmple în țesutul neischemic din jur datorită perioadei refractare eficace mai scurte. Dacă se restabilește perfuzia coronariană, o îmbunătățire rapidă, eterogenă a excitabilității țesuturilor poate produce activarea focală responsabilă de apariția tahicardiei ventriculare de reperfuzie. Reintrarea este mecanismul care stă la baza tahicardiei ventriculare asociate cu infarct miocardic vechi în mai mult de 95% din cazuri [11]. Reintrarea este un mecanism care se auto întreține, în care un front de unde se propagă repetitiv pe parcursul unui circuit de rotație închis suficient de lung pentru a permite țesutului cardiac să fie excitabil în momentul în care frontul undei ajunge la el. Două condiții sunt esențiale pentru reintrare: a) un bloc de conducție unidirecțional (adică o conducere reușită într-o singură direcție) și b) un ciclu de circuit mai lung decât oricare dintre perioadele refractare

pe tot circuitul. Lungimea circuitului necesară pentru reintrare depinde direct de perioada refractară a țesutului, dar și de viteza de conducere a frontului unde. Blocul unidirecțional de conducere poate fi anatomic, determinat de discontinuități în mușchiul ventricular, ramificații cu conducere lentă sau întreruperea țesutului datorită anomaliilor joncțiunii gap-ului prezente în zonele de cicatrice postinfarct. De asemenea, blocul poate fi funcțional datorită dispersiei refractilității, fenomen care a fost descris atât în tahicardia ventriculară pe fundal de infarct miocardic vechi, cât și pentru ischemia acută care complică tahicardia ventriculară [12]. Deși studiile mai vechi pe modele canine susțin nou conceptul de circuit de reintrare funcțional, unde, conform descrierii inițiale, componenta principală a blocului ar fi o incursiune asupra refractilității cauzată de durată scurtă a ciclului în timpul tahicardiei care s-ar pierde în ritm sinusal, actual este acceptat că reintrarea în prezenta infarctului miocardic provine în principal din porțiunile de miocard viabil din cadrul cicatricii, separate de țesut conjunctiv, fibroză și cuplare intercelulară dezordonată. Dovezile pentru această ipoteză se găsesc prin faptul că zonele fixe de conducere lentă pot fi cartografiate în timpul ritmului sinusal la pacienții cu tahicardie ventriculară, iar ablația acestor locuri poate elimina eficient tahicardia. Substratul pentru tahicardia ventriculară se dezvoltă treptat în primele 2 săptămâni de la suportarea infarctului miocardic și, odată stabilit, rămâne pe termen nelimitat. În această condiție, tahicardia ventriculară apare spontan în prezența triggerilor adecvați, cum ar fi schimbarea în tonusul autonom, dezechilibru electrolitic, ischemia acută sau decompensarea acută a insuficienței cardiace.

Stratificarea riscului pentru TV și MSC în cardiopatia ischemică

Stratificare de risc înseamnă abilitatea de a identifica pacienții postinfarct miocardic cu risc crescut pentru evenimente adverse (moarte subită și aritmii ventriculare maligne) în vederea intervenției ce va micșora riscul la cei mai expuși. Conform datelor literaturii, E. Topol a stabilit trei grupe de risc la pacienții postinfarct [13]:

- **risc scăzut/mic** (cu mortalitate de 2-4% în primul și al doilea an și care reprezintă 80% din pacienții postinfarct miocardic). Sunt incluși pacienții cu: infarct miocardic mic; infarct miocardic inferior; cu fracția de ejeție normală (peste 40%); performanța bună de exercițiu (peste stadiul 2 Bruce și peste 6 METS la testul de efort maximal la 4 săptămâni postinfarct miocardic).

- **risc intermediar/mediu** (cu mortalitatea între 8-10%; reprezintă 8 % din pacienții postinfarct miocardic). Sunt incluși pacienții cu: ischemie mică la prag moderat; ischemie la prag înalt (sub 125 Wt) dar fără

semne de severitate sau extensie; fracție de ejeție sub 40% (31%-39%); menținerea capacității de efort (>100 Wt sau >6 METS sau >20 ml O_2 /Kg/min); aritmii complexe (salve, tahicardie ventriculară nesustținută); sub 7 METS ($<5-6$ METS) la testul de efort maximal, simptom-limitat de la 4 săptămâni postinfarct miocardic.

- **risc crescut/mare** (cu mortalitate $>20\%$ - 41% în primul an; reprezintă 12% din pacienții postinfarct miocardic). În acest grup sunt incluși pacienții cu: infarct miocardic transmural; fracție de ejeție sub 30%; insuficiență cardiacă; șoc cardiogen; aritmii ventriculare maligne - tahicardie ventriculară susținută sau aritmii ne susținute, dar cu consecințe hemodinamice; ischemie extinsă la prag scăzut (<6 METS, <100 Wt, <20 ml O_2 /kg/min); capacitate de efort scăzută (<100 W, <6 METS); infarct miocardic după by-pass aorto-coronarian; simptome rezistente la medicație; boala tricornariană; stenoza de trunchi comun; test de efort maximal, simptom limitat (4 săptămâni postinfarct) sub 4 METS; supraviețuitorii de moarte subită [13].

Agenții farmacologici antiaritmici în prevenția primară a MSC

Beta-blocantele se vor folosi ca terapie de prima linie în tratamentul TV și prevenția MSC. Efectul antiaritmice al beta-adrenoblocanților se datorează atât efectului antiischemic, cât și diminuării activității simpatice, ceea ce determină o micșorare a ratei dezvoltării infarctului miocardic repetat și a apariției acceselor anginoase [14]. Totodată, beta-blocantele se indică și la pacienții cu insuficiență cardiacă, chiar în disfuncția sistolică pronunțată a VS [15]. Rezultatele studiului MERIT-HF au demonstrat o micșorare a mortalității cu 41% la pacienții cu insuficiență cardiacă c.f. II-IV (NYHA), care au administrat beta-blocante [16].

În lipsa posibilității administrării beta-blocanților se va administra amiodarona sau sotalolul. A fost cercetată eficiența amiodaronei la pacienții postinfarct cu insuficiență cardiacă. La efectuarea unei metaanalize (Amiodarone Trials Meta Analysis-ATMA), care a inclus 13 studii s-a demonstrat că la administrarea amiodaronei pentru o perioadă de 6 luni - 2,5 ani s-a redus MSC determinată de aritmii și mortalitatea generală [17, 18].

Rolul tratamentului intervențional în prevenția primară a MSC.

Apariția aritmiilor ventriculare la pacienții post IM este determinată de prezența leziunilor aterosclerotice coronariene. Revascularizarea intervențională sau chirurgicală determină o stabilizare electrică a miocardului hibernant la această categorie de pacienți cu micșorarea probabilității apariției aritmiilor ventriculare [19].

Revascularizarea la pacienții post IM poate determina o creștere a FE VS cu $\geq 5 - 6\%$ în 15 - 65% cazuri

la pacienții stabili, constatare valabilă în cazul miocardului hibernant sau ischemic confirmat de examinările preoperatorii [20, 21].

La majoritatea pacienților cu FEVS micșorată postsindrom coronarian acut cu supradenivelarea segmentului ST, se constată o creștere a FE pe parcursul primelor 3 luni după revascularizare. De aceea se recomandă determinarea FE peste 6-12 săptămâni după revascularizarea miocardului [21, 22].

Prevenția primară prin terapia cu ICD.

Terapia cu ICD este o tactică de tratament eficientă pentru prevenția MSC. Se recomandă aplicarea acestei

tactici de tratament, în special pacienților cu risc înalt pentru dezvoltarea TV/FV [23].

Pacienții cu infarct miocardic suportat în antecedente și disfuncție ventriculară stângă avansată sunt expuși riscului de insuficiență cardiacă congestivă și de deces asociat cu aritmie. Conform datelor literaturii, implantarea unui defibrilator îmbunătățește supraviețuirea la această categorie de pacienți și este recomandată, dar este foarte costisitoare, ceea ce și explică menținerea actualității și necesității soluționării optime ale acestor complicații majore ale cardiopatiei ischemice [24, 25].

Bibliografie

1. www.globalpost.com harta cauzelor de deces in lume. *Cum se moare in functie de aria de reședință*. 2014.
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. *Анналы аритмологии*. 2009, 6(4), p. 7-20.
3. Zipes D.P., Wellens H.J.J. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998, 98, p. 2334-2351.
4. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989, 117, p. 151-159.
5. PCN - Aritmiile ventriculare și prevenția morții subite. Chișinău, 2017.
6. Couch O.A. Cardiac aneurysm with ventricular tachycardia and subsequent excision of aneurysm. *Circulation*. 1999, 20(2), p. 251-253.
7. Бабокин В.Е., Роговская Ю.В., Шипулин В.М. et al. Морфология электрофизиологических нарушений миокарда при постинфарктной аневризме и желудочковой тахикардии. *Российский кардиологический журнал*. 2015, 11, p. 31-319.
8. Di Diego J.M., Antzelevitch C. Aritmii ventriculare ischemice: Modele experimentale și relevanța lor clinică. *Heart Ritm*. 2011, 8, p. 1963-1968. doi: 10.1016 / j.hrthm.2011.06.036.
9. Bigger J.T. Jr. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am JCardiol*. 1984, 54(9), p. 3-8.
10. Carmeli et E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol. Rev*. 1999, 79, p. 917-1017.
11. Josephson M. Recurrent ventricular tachycardia. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and interpretations*. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins. 2008, p. 446-642.
12. Spach M.S., Boineau J.P. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997, 20, p. 397-413.
13. Ostermues M., Kochs A., Topol E. *Langzeit EKG*. Springer Verlag. 1992, 21, p. 78- 95.
14. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D. et al. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1 Hz rhythms in cardiovascular system. *Ann. Noninvas. Electrocardiol*. 2012, 17(3), p. 204-207.
15. Dargie H.J. Effect CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*. 2001, 357, p. 1385-1390.
16. Сидоренко Б.А., Бугримова М.А., Иосава И.К. et al. Метопрололосуцинат контролируемого высвобождения в исследовании MERIT-HF. Анализ под групп пациентов. *Кардиология*. 2008, 48(3), p. 85-8.
17. Piccini J.P., Berger J.S., O'Connor C.M. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J*. 2009, 30(10), p. 1245-53.
18. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K. et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Circulation*. 1998, 98(23), p. 2574-9.
19. Bax J.J., Visser F.C., Poldermans D. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation*. 2001, 104, p. I314-I318.
20. Funaro S., La Torre G., Madonna M. Incidence, determinants and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J*. 2009, 30, p. 566-575.
21. Shepard J.W. Jr, Garrison M.W., Grither D.A. et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985, 88, p. 335-40.

22. Adabag S., Smith L.G., Anand I.S. *Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction*. J. Card. Fail. 2012, 18(10), p. 749–54.
23. Голухова Е.З. *Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики?* Креативная кардиология. 2008, 1, p. 7–24
24. Arthur J. Moss, MD, Wojciech Zareba. *Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracția de ejeție redusă*. N Engl J Med. 2002, 346, p. 877-883.
25. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J. et al. *Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest*. Circulation. 2000, 102, p. 748–754.